

Pyrindinechemie, 3. Mitt.:

Über die Synthese des 3-Hydroxy-1-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-pyrrolo[2',3':3,4]cyclopenta[1,2-*c*]pyridin-2-carbonsäureäthylesters. Ein Vertreter eines neuen heterocyclischen Ringsystems

Von

D. Binder

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Wien, Österreich

(Eingegangen am 29. November 1973)

*Preparation of Ethyl 3-Hydroxy-1-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-pyrrolo[2':3':3,4]cyclopenta[1,2-*c*]pyridine-2-carboxylate.
A Representative of a New Heterocyclic Ring System*

1 is synthesized by reaction of cinchomeronic anhydride with ethyl acetoacetate and triethylamine in acetic anhydride. Its structure is discussed by means of IR- and ¹H-NMR-spectrum. By reaction of **1** with SOCl₂ **3** is formed, which is converted with ethyl sarcosinate to **4**. The structure of **4** is confirmed by chemical proof. Dieckmann cyclisation of **4** gives the title compound **7**.

In der 1. Mitteilung¹ wurde die Synthese des 3-Hydroxy-1-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-pyrrolo[2',3':3,4]cyclopenta[1,2-*b*]pyridin-2-carbonsäureäthylester beschrieben. In Fortsetzung dieser Arbeit soll nun von der Synthese einer isomeren Verbindung aus der 2-Pyrindinreihe berichtet werden.

Der als Ausgangsmaterial benötigte Ester, dessen durch Formel **1** bzw. **1 a** wiedergegebene Enolform weiter unten erläutert werden soll, war in der Literatur noch nicht beschrieben.

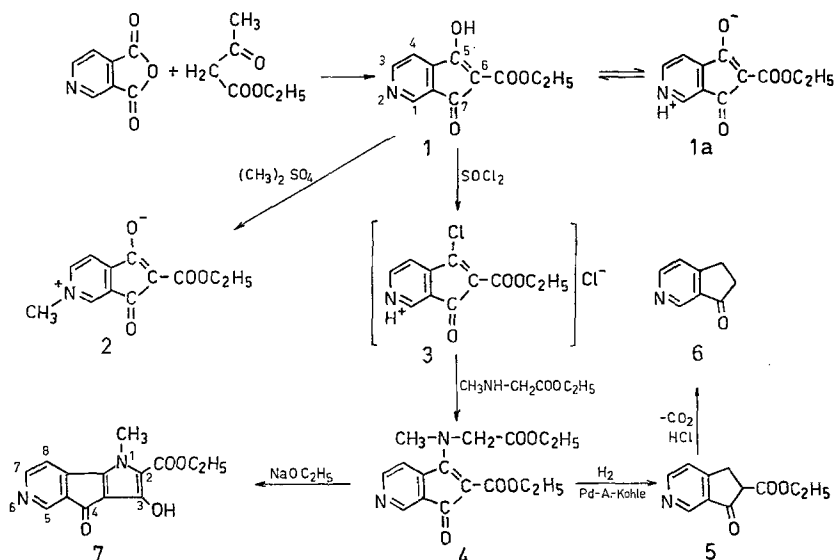
Er konnte analog wie der in der ersten Mitteilung beschriebene 5-Hydroxy-7-oxo-7*H*-1-pyrindin-6-carbonsäureäthylester, der hier künftig mit **A** bezeichnet werden soll, durch Umsetzen des Cinchomeronsäureanhydrids mit Acetessigester in Essigsäureanhydrid in sehr guter Ausbeute erhalten werden.

1 gibt mit FeCl₃ eine kirschrote Enolfärbung, liegt, wie man seinem ¹H-NMR-Spektrum entnehmen kann, vollkommen enolisiert vor und läßt sich zum Unterschied von **A** aus seinem Natriumsalz, das im Gegensatz zum Natriumsalz von **A** leicht wasserlöslich war, durch Eisessig in

Freiheit setzen. **1** ist also ein deutlich schwächerer Protondonor als **A**; trotzdem wies sein Schmelzverhalten (Zersetzung ohne Schmelzen), das Auftreten einer schwachen Bande bei 2110 cm^{-1} (bei **A**: 2020 cm^{-1}) im IR-Spektrum, die für die Gruppe $\text{C}=\text{NH}^+$ charakteristisch² ist und die bathochrom verschobene Lage der Ester- und Carbonylbanden darauf hin, daß auch **1** — wie **A** — als inneres Salz **1a** vorliegt.

Das Natriumsalz von **1** gab mit $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ nicht das O-Methyl-derivat, sondern das am Pyridinstickstoff methylierte Betain **2**, das

Formelschema



in der Kälte in allen Lösungsmitteln, auch in Wasser, schwer löslich war. Das IR-Spektrum von **2** zeigte für die Ester- und Ketoncarbonylbanden die gleiche Lage wie bei **1**.

Versuche, **1** mit Sarcosinäthylester direkt umzusetzen und so **4** zu erhalten, schlugen — wie bei **A** — fehl. Es wurde daher wieder versucht, die enolische Hydroxylgruppe in **1** durch Kochen in SOCl_2 gegen Chlor auszutauschen. Beim Eindampfen der Reaktionslösung und Aufnahme des Rückstandes mit absol. Dioxan oder Benzol wurden jedoch Kristalle erhalten, die nicht dem freien Chlorid (wie in der 1-Pyridinreihe), sondern dem Hydrochlorid **3** entsprachen. Das Chlor in der 5-Stellung von **3** war genauso hydrolyseempfindlich und reaktionsfreudig wie das des analogen 1-Pyridinderivates. Versuche, die freie Verbindung herzustellen, schlugen aus diesem Grunde fehl. **3** reagierte mit überschüssigem Sarcosinäthylester mit guter Ausbeute zu **4**.

Zum chemischen Strukturbeweis für die (im Formelschema vorausgesetzte) Formel **4** wurde die hydrogenolytische Abspaltung des Sarcosinäthylesters, die sich schon in der 1-Pyridinreihe¹ bewährt hatte, herangezogen. **4** nahm in absol. Methanol mit Pd-Aktivkohle 2 H₂ (Mol/Mol) auf; die anfangs gelbe Lösung war entfärbt und roch nach Sarcosinäthylester. Sie färbte sich an der Luft allerdings rasch dunkelblau. Es zeigte sich, daß der Äthylester **5** in Lösung erheblich instabiler als der entsprechende Methylester³ war und sich bei der Aufarbeitung so rasch zersetzte, daß die Ausbeute sehr vom schnellen Arbeiten abhing. **5** konnte durch Rückflußerhitzen in 4*n*-HCl zu einem Keton decarboxyliert werden, das durch identischen Mischschmp. und identisches IR-Spektrum mit der in der 2. Mitt.³ hergestellten Verbindung **6** identifiziert werden konnte.

Somit waren auch die Strukturen von **3**, **4** und **5** gesichert; dies legte für **1** die im Formelschema wiedergegebene Struktur nahe.

Auf der Suche nach einer Bestätigung der aus dem chemischen Verhalten abgeleiteten Struktur **1** wurde untersucht, ob die ¹H-NMR-Spektroskopie für **1** eine ähnlich sichere Aussage wie für **A** erlaubt. Im ¹H-NMR-Spektrum einer Pyridin-d₅-Lösung von **1** lag das Singulett des 1-ständigen isolierten Pyridinprotons um 0,21 ppm gegenüber dem Dublett des 3-ständigen (*AB*-artig vom Signal des benachbarten 4-ständigen Protons aufgespalten) und um 1,46 ppm gegenüber dem Dublett des 4-ständigen Protons zu tieferem Feld verschoben, was mit der elektronenabziehenden Wirkung der benachbarten Carbonylgruppe auf das 1-ständige Proton gut übereinstimmte. Eine Aufnahme von **1** in *HMPT* zeigte jedoch das H-3-Dublett um 0,48 ppm gegenüber dem H-1-Singulett und um 1,40 ppm gegenüber dem H-4-Dublett zu niederem Feld verschoben und damit für die 3 Pyridinprotonensignale ein fast gleiches Bild wie das ¹H-NMR-Spektrum des Hydrochlorids **3** (in CDCl₃). Auch das N-Methylbetain **2** zeigte für die Pyridinprotonensignale dieses überraschende Bild.

Anhand des ¹H-NMR-Spektrums von **4** konnte dann gezeigt werden, daß die Positivierung des Pyridinstickstoffes die Umkehr der Signallage der beiden zum Pyridinstickstoff α -ständigen Protonen bewirkte: Während das ¹H-NMR-Spektrum von **4** (in CDCl₃) das H-1-Singulett knapp zu tieferem Feld gegenüber dem H-3-Dublett verschoben zeigte, war die Lage der beiden Signale nach Zusatz von CF₃COOD umgekehrt.

Offenbar liegt **1** in *HMPT*-Lösung als inneres Salz (**1 a**) vor, dessen Bildung in der Pyridinlösung durch das basische Lösungsmittel unterbunden war.

Die fast gleiche relative Lage der drei Pyridinprotonensignale zueinander im ¹H-NMR-Spektrum von **1** und dem Hydrochlorid **3**, dessen Doppelbindung in Stellung 5,6 durch die oben beschriebene chemische

Beweisführung gesichert war, und das chemische Verhalten von **1** lassen also vermuten, daß die durch Formel **1 a** wiedergegebene Struktur in neutraler Lösung (und wahrscheinlich auch in festem Zustand) den tatsächlichen Ladungsschwerpunkten am ehesten entspricht.

4 ließ sich durch Rückflußerhitzen in äthanolischer Natriumäthylatlösung zu **7** cyclisieren. **7** kristallisierte in gelben Nadeln, war (wie das Isomere in der 1-Pyridinreihe) in fast allen Lösungsmitteln schwer löslich und bildete schon beim Erwärmen in Hydrogencarbonatlösung intensivrote Alkalisalze. Zum Unterschied vom 1-Pyridin-isomeren, das sich erst in halbkonz. HCl löste, ging **7** schon in 1*n*-HCl mit orange-roter Farbe in Lösung.

Experimenteller Teil

Sämtliche Schmelzpunkte wurden nach *Kofler* bestimmt und sind unkorrigiert.

Die Mikroanalysen wurden von Herrn Dr. *J. Zak* im Mikroanalytischen Laboratorium am Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien ausgeführt.

Die ^1H -NMR-Spektren wurden mit dem Perkin-Elmer-Spektrometer R 12 A aufgenommen; die chemische Verschiebung wurde gegen *TMS* als interne Referenz gemessen.

s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett, *Pyr* = Pyridinring, *HMPT* = Hexamethylphosphorsäuretriämid.

Die IR-Spektren wurden mit einem Perkin-Elmer IR-Spektrophotometer 225 aufgenommen.

5-Hydroxy-7-oxo-7H-2-pyridin-6-carbonsäureäthylester (**1**)

45 g (0,302 Mol) Cinchomeronsäureanhydrid wurden in 540 ml Ac_2O gelöst, 39,3 g (0,302 Mol) Acetessigester zugegeben und während 30 Min. 67,1 g (0,670 Mol) Et_3N zugetropft, wobei die Temp. bis auf 42° stieg. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemp. wurde im Vak. eingedampft, mit 500 ml Wasser versetzt und einige Zeit auf 0° abgekühlt. Die abgesaugten Kristalle wurden mit Wasser, Äthanol und schließlich Aceton gewaschen, in 500 ml gesätt. NaHCO_3 -Lösung gelöst und mit Aktivkohle gerührt. Nach Filtration wurde mit konz. HCl auf pH 1 angesäuert; hellgelbe Kristalle, Ausb. an $1 \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$: 48,0 g (70%).

Bei scharfem Trocknen gab **1** das Kristallwasser ab, die Verbindung war jedoch bis zur Aufnahme dieses halben Kristallwassers hygroscopisch. Schmp. (nach Umfällen über das Na-Salz): Zers. ab 170° ohne Schmelzen.

$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_4 \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$. Ber. C 61,80, H 4,75, N 6,01.
Gef. C 61,73, H 4,82, N 5,99.

IR (KBr-Preßling): ν_{OH} = ca. 2900—2700 und 2110 cm^{-1}

ν_{Ester} = 1695 cm^{-1} , ν_{Keton} = 1660 cm^{-1} .

^1H -NMR (Pyridin- d_5): δ = 11,70 (s, 2 H, $-\text{OH} + \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$), 9,28 (s, 1 H, $\text{H}-1_{\text{Pyr}}$), 9,07 (d_{AB} , 1 H, $\text{H}-3_{\text{Pyr}}$, J = 5 Hz), 7,82 (d_{AB} , 1 H, $\text{H}-4_{\text{Pyr}}$, J = 5 Hz), 4,43 (q, 2 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, J = 7 Hz), 1,34 ppm (t, 3 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, J = 7 Hz).

$^1\text{H-NMR}$ der Pyridinprotonen (*HMPPT*): $\delta = 9,20$ (d_{AB} , 1 H, H-3_{Pyrr}, $J = 5$ Hz), 8,72 (s, 1 H, H-1_{Pyrr}), 7,80 ppm (d_{AB} , 1 H, H-4_{Pyrr}, $J = 5$ Hz).

6-Äthoxycarbonyl-7-oxo-2-methyl-7H-2-pyridinium-5-hydroxyalat (2)

2,28 g (0,01 Mol) **1** wurden in 22 ml *DMF* suspendiert, 0,33 g (0,011 Mol) einer 80proz. Suspension von NaH in Weißöl zugegeben und $\frac{1}{4}$ Stde. bei Raumtemp. gerührt. Dann wurde mit Petroläther ausgeschüttelt, die *DMF*-Lösung auf 10° abgekühlt und 1,39 g (0,011 Mol) Dimethylsulfat zugetropft, wobei sich nach einiger Zeit orangefarbene Kristalle abschieden. Es wurde noch 1 Stde. bei Raumtemp. gerührt, die Kristalle abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausb. 1,9 g (81%), Schmp. (aus H_2O): Zers. ab 150° ohne Schmelzen.

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_4$. Ber. C 61,80, H 4,75, N 6,01.

Gef. C 61,82, H 4,78, N 5,97.

IR (KBr-Preßling): $\nu_{\text{Ester}} = 1695 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{Keton}} = 1660 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (*DMF*- $d_7/\text{D}_2\text{O} = 1/1$): $\delta = 9,05$ (d_{AB} , 1 H, H-3_{Pyrr}, $J = 5$ Hz), 8,77 (s, 1 H, H-1_{Pyrr}), 8,05 (d_{AB} , 1 H, H-4_{Pyrr}, $J = 5$ Hz), 4,50 (s, 3 H, N^+-CH_3), 4,23 (q, 2 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $J = 7$ Hz), 1,32 ppm (t, 3 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $J = 7$ Hz).

5-Chlor-7-oxo-7H-2-pyridin-6-carbonsäureäthylester-hydrochlorid (3)

30 g **1** wurden unter Rühren in 345 ml SOCl_2 eingetragen und unter N_2 $\frac{1}{2}$ Stde. gerührt. Dann wurde $2\frac{1}{2}$ Stdn. rückflußerhitzt, im Vak. stark eingeeengt, mit 100 ml absol. Benzol versetzt, $\frac{1}{4}$ Stde. gerührt, die farblosen Kristalle unter Feuchtigkeitsausschluß abgesaugt, mit absol. Benzol gewaschen und sofort im Vak. getrocknet. Ausb. 24 g (67%), Schmp. (aus Dioxan) 128–130°.

$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{NO}_3$. Ber. C 48,20, H 3,31, N 5,11.

Gef. C 48,52, H 3,48, N 5,11.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 9,55$ (d_{AB} , 1 H, H-3_{Pyrr}, $J = 5$ Hz), 9,00 (s, 1 H, H-1_{Pyrr}), 818 (d_{AB} , 1 H, H-4_{Pyrr}, $J = 5$ Hz), 4,34 (q, 2 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $J = 7$ Hz), 1,30 ppm (t, 3 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $J = 7$ Hz).

5-(N-Äthoxycarbonylmethyl-N-methyl)-amino-7-oxo-7H-2-pyridin-6-carbonsäureäthylester (4)

10,0 g **3** wurden in 120 ml absol. CHCl_3 gelöst und während $\frac{1}{2}$ Stde. zu einer 5° kalten Lösung von 13 g Sarcosinäthylester in 130 ml absol. CHCl_3 zugetropft; dann wurde 30 Min. bei Raumtemp. gerührt, im Vak. eingedampft, der ölige Rückstand in Benzol und Wasser aufgenommen, die org. Phase noch 2mal mit Wasser, dann mit NaHCO_3 -Lösung und schließlich 3mal mit 300 ml 0,1*N*-HCl ausgeschüttelt. Die vereinigten HCl-Phasen wurden mit NaHCO_3 neutralisiert, mit Benzol mehrmals ausgeschüttelt, die org. Phase getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand kristallisierte nach mehrwöchigem Stehen unter Äther. Ausb. 8,0 g (69%) gelbe Kristalle, Schmp. (aus Äther) 77–79°.

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$. Ber. C 60,37, H 5,70, N 8,80.

Gef. C 60,47, H 5,80, N 8,69.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 8,80$ (s, 1 H, H-1_{Pyrr}), 8,76 (d, 1 H, H-3_{Pyrr}, $J = 5$ Hz), 7,37 (d, 1 H, H-4_{Pyrr}, $J = 5$ Hz), 4,43 (s, 2 H, $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CO}$), 4,32 (q, 4 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $J = 7$ Hz), 3,53 (s, 3 H, $-\text{N}-\text{CH}_3$), 1,37 (t, 3 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $J = 7$ Hz), 1,33 ppm (t, 3 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $J = 7$ Hz).

$^1\text{H-NMR}$ der Pyridinprotonen in $\text{CDCl}_3 + \text{CF}_3\text{COOD}$: $\delta = 9,14$ (d_{AB} , 1 H, H-3_{Pyr} , $J = 6$ Hz), $8,93$ (s, 1 H, H-1_{Pyr}), $8,28$ ppm (d_{AB} , 1 H, H-4_{Pyr} , $J = 6$ Hz).

5,6-Dihydro-7-oxo-7H-2-pyridin-6-carbonsäureäthylester (5)

3,18 g (0,01 Mol) **4** wurden in 50 ml absol. Methanol mit 10proz. Pd-A-Kohle bei Normaldruck und Raumtemp. hydriert; die H_2 -Aufnahme blieb nach 0,02 Mol stehen. Die entfärbte Lösung wurde filtriert, im Vak. eingedampft, der Rückstand in CH_2Cl_2 aufgenommen und die org. Phase mit Na_2CO_3 -Lösung mehrmals ausgeschüttelt. Die vereinigten wäßr. Phasen wurden mit Eisessig angesäuert, mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt und eingedampft. Der Rückstand konnte mit Äther zur Kristallisation gebracht werden und wurde sublimiert (0,001 Torr, 120°). Ausb. 0,8 g (40%) sehr zersetzliche farbl. Kristalle, Schmp. (nach Sublimation) $96-98^\circ$.

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_3$. Ber. C 64,38, H 5,40, N 6,83.
Gef. C 64,17, H 5,46, N 6,83.

5,6-Dihydro-2-pyridin-7-on (6)

0,72 g **5** wurden unter N_2 in 60 ml 4*n*-HCl eingetragen und die farbl. Lösung 50 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wurde mit NaHCO_3 neutralisiert, mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt, die org. Phase getrocknet und eingedampft. Der Rückstand kristallisierte sofort; Ausb. 0,36 g (76%).

3-Hydroxy-1-methyl-4-oxo-1,4-dihydro-pyrrolo[2',3':3,4]cyclopenta[1,2-c]-pyridin-2-carbonsäureäthylester (7)

3,18 g **4** wurden in 10 ml 1*n*-Äthanol. Natriumäthylatlösung gelöst und unter N_2 20 Min. rückflußerhitzt. Der tiefrote Niederschlag wurde abgesaugt, mit absol. Äthanol gewaschen, in Wasser gelöst und die Lösung mit Eisessig angesäuert. Das gelbe **7** wurde zur Kristallisation über Nacht mit wenig CH_2Cl_2 geschüttelt, das nun kristalline Produkt abgesaugt und mit Äthanol gewaschen. Ausb. 1,62 g (60%), Schmp. (aus Eisessig) $276-277^\circ$ (Zers.).

$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$. Ber. C 61,76, H 4,44, N 10,29.
Gef. C 61,89, H 4,49, N 10,28.

IR (KBr-Preßling): $\nu_{\text{Ester}} = 1703 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{Keton}} = 1650 \text{ cm}^{-1}$.

$^1\text{H-NMR}$ (CF_3COOD): $\delta = 8,87$ (d, 1 H, H-7_{Pyr} , $J = 6$ Hz), $8,62$ (s, 1 H, H-5_{Pyr}), $7,88$ (d, 1 H, H-8_{Pyr} , $J = 6$ Hz), $4,52$ (q, 2 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $J = 7$ Hz), $4,12$ (s, 3 H, NCH_3), $1,47$ ppm (t, 3 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $J = 7$ Hz).

Literatur

- ¹ 1. Mitt.: D. Binder, Mh. Chem. **105**, 179 (1974).
- ² L. J. Bellamy, Ultrarot-Spektrum und chemische Konstitution, 2. Aufl., S. 202. Dr. D. Steinkopff-Verlag. 1966.
- ³ 2. Mitt.: D. Binder, Mh. Chem. **105**, 196 (1974).

Dr. D. Binder
Institut für Organische Chemie
Technische Hochschule Wien
Getreidemarkt 9
A-1060 Wien
Österreich